

51

4 - 32857

Int. Cl.: C 07 d, 27/04

8

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



52

Deutsche Kl.: 12 p, 2

Patentgesetzgebung

50

# Offenlegungsschrift 2316644

51

Aktenzeichen: P 23 16 644.1-44

52

Anmeldetag: 3. April 1973

53

Offenlegungstag: 18. Oktober 1973

Ausstellungsriorität: —

50	Unionspriorität	
51	Datum:	3. April 1972
52	Land:	V. St. v. Amerika
53	Aktenzeichen:	240840
		340417
54	Bezeichnung:	Mittel mit antiemetischer Aktivität
55	Zusatz zu:	—
56	Ausscheidung aus:	—
57	Anmelder:	A.H. Robins Co., Inc., Richmond, Va. (V.St.A.)
58	Vertreter gem. §16 PatG.	Wiegand, E., Dr.; Niemann, W., Dipl.-Ing.; Kohler, M., Dipl.-Chem. Dr.; Gernhardt, C., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München u. 2000 Hamburg
59	Als Erfinder benannt:	Cale jun., Albert Duncan, Mechanicsville; Leonard, Charles Arthur, Richmond; Va. (V. St. A.)

440102171

PATENTANWÄLTE

DR. E. WIEGAND DIPL.-ING. W. NIEMANN  
DR. M. KOHLER DIPL.-ING. C. GERNHARDT  
MÜNCHEN HAMBURG

2316644

TELEFON: 55 54 76  
TELEGRAMME: KARPATENT

8000 MÜNCHEN 2, 3. April 1973  
MATHILDENSTRASSE 12

W. 41 536/73 7/hch

A.H. Robins Company, Incorporated  
Richmond, Virginia (V.St.A.)

Mittel mit antiemetischer Aktivität

Die Erfindung bezieht sich auf heterocyclische Verbindungen, die als Antiemetika brauchbar sind und betrifft insbesondere gewisse N-(3-Pyrrolidinyl)benzamide und -thiobenzamide sowie Zusammensetzungen davon und die Anwendung der Verbindungen zur Bekämpfung des Erbrechens (Emesis) bei Warmblütern mit minimalen Nebeneffekten.

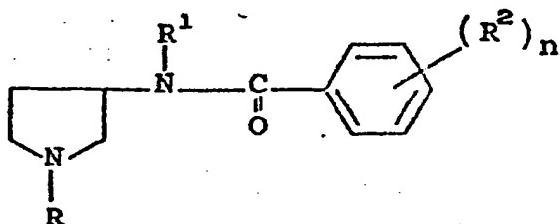
In der US-Patentschrift 3 342 826 sind heterocyclische Benzamidverbindungen beschrieben, die angeblich große Potenz bei antiemetischen Versuchen zeigen. Bei einer besonderen Ausführungsform der US-Patentschrift ist der heterocyclische Anteil ein Pyrrolidinring, bei dem niedere Alkyl- und Allylreste an das sekundäre Stickstoffatom des Pyrrolidinrings gebunden sind und niedere Alkoxyreste in der Ortho-Stellung des Benzamidanteils vorhanden sind. Die bekannten Verbindungen besitzen jedoch die unerwünschte Wirkung, daß sie Katalepsie bei ziemlich niedrigen Dosierungen erzeugen. Es ist nun gefunden worden, daß, wenn der

309842 / 1186

ORIGINAL INSPECTED

an das sekundäre Stickstoffatom des Pyrrolidinrings gebundene Rest aus einem Cycloalkylrest, wie z.B. einen Cyclopentyl-, Cyclododecyl- oder Cyclohexyl-Phenyl oder Phenyl-niedrigen-Alkylrest besteht, die Verbindungen gewünschte antiemetische Eigenschaften besitzen, und daß ferner die Gegenwart eines niederen Alkoxyrestes in der Ortho-Stellung des Benzamidteils für die antiemetische Aktivität nicht notwendig ist. Es wurde ferner gefunden, daß, wenn der an das sekundäre Stickstoffatom des Pyrrolidinrings gebundene Rest aus Cyclohexyl besteht, die antiemetische Aktivität im allgemeinen im Vergleich mit den bekannten Verbindungen erhöht wird und daß ferner, wenn der Amidstickstoff einen niederen Alkylysubstituenten aufweist, die Verbindungen frei von den unerwünschten Nebenwirkungen der Katalepsie sind. Es stellen daher die Verbindungen gemäß der Erfindung, die die Kombination eines Cyclohexylrestes an dem sekundären Stickstoffatom des Pyrrolidinringes aufweisen und einen niederen Alkylrest an dem Amidstickstoff haben, eine bevorzugte Ausführungsform dar. Es ist auch gefunden worden, daß, wenn die bevorzugten Verbindungen Lebewesen in Dosierungen zur Bekämpfung der Emesis verabreicht werden, Nebenwirkungen wie Verhaltens-, Beruhigungs-, Depressants-, Antihistamin und drogenpotenzierende Wirkungen auf ein Minimum herabgesetzt sind.

Die antiemetischen Verbindungen gemäß der Erfindung werden in erster Linie durch Benzamide der folgenden allgemeinen Formel I veranschaulicht,



Formel (I)

in der

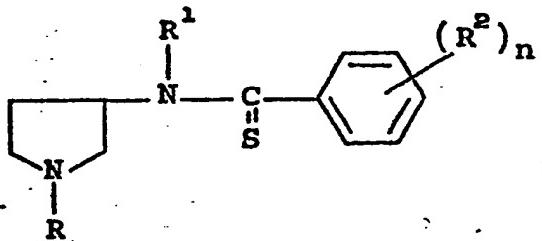
R einen Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-niederer-Alkylrest,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder einen niederen Alkyl-, niederen Alkoxy-, Amino-, Nitro-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Mercaptomethyl-, Acetamido-, Sulfamoyl-, Cyano-, Hydroxy-, Benzyloxy- oder Trifluormethylrest bedeuten,

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

Weitere antiemetische Verbindungen gemäß der Erfindung schließen Thiobenzamide, die durch die folgende allgemeine Formel II veranschaulicht werden,



Formel (II)

in der

R einen Cycloalkylrest,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,

R<sup>2</sup> Halogen oder einen Nitro-, Amino-, Sulfamoyl- oder niederen Alkoxyrest bedeuten, und

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze ein.

Die nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der basischen Verbindungen gemäß Formel I sind auch in den Rahmen der Erfindung eingeschlossen, da derartige Salze in gleicher Weise als Antiemetika benutzt werden können. Sowohl organische als auch anorganische Säuren können zur Anwendung gelangen, um die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zu bilden, wobei Beispiele solcher Säuren Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Zitronen-, Essig-, Milch-, Wein-, Sulfamin-, Bernstein-, Fumar-, Malein-, Salz-, Bromwasserstoff-, Benzoe-Säure oder dergleichen sind. Die Salze werden durch in der Technik bekannte Methoden hergestellt.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, Verbindungen zur Bekämpfung der Emesis zu schaffen, die insbesondere minimale Nebenwirkungen aufweisen.

Bei der Definition der Symbole der Formel I und wo sie sonst in der Beschreibung auftreten, haben die Bezeichnungen die folgende Bedeutung:

Der Ausdruck "Cycloalkyl" schließt hauptsächlich cyclische Alkylreste ein, die 4 bis 12 Kohlenstoffatome enthalten und durch Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-Gruppen oder dergleichen veranschaulicht werden.

Der Ausdruck "Halogen" schließt Fluor, Chlor, Brom und Jod ein.

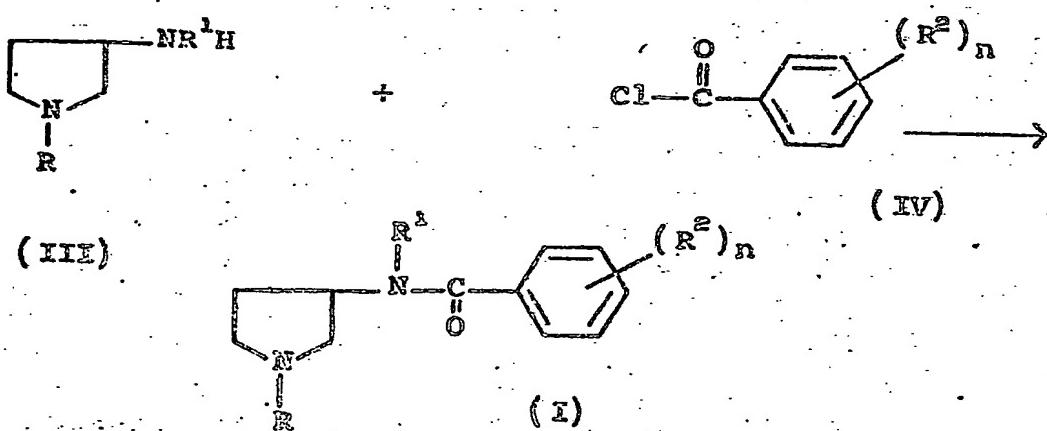
Der Ausdruck "Phenyl" bedeutet einen Phenylrest oder einen Phenylrest, der durch einen oder mehrere Reste substituiert ist, welche nicht reaktionsfähig sind oder in anderer Weise die hier beschriebenen Reaktionsbedingungen stören, wie z.B. einen niederen Alkyl-, niederen Alkoxy-, Trifluormethylrest, Halogen oder dergleichen. Die substituierten Phenylreste haben vorzugsweise nicht mehr als 3 Substituenten wie sie oben angegeben sind und außerdem können diese Substituenten in verschiedenen zur Verfügung stehenden Stellungen des Phenylkerns stehen; wenn mehr als ein Substituent vorhanden ist, können diese Substituenten gleich oder verschieden sein und sie können in verschiedenen Stellungskombinationen mit Bezug zueinander vorhanden sein. Die niederen Alkyl- und niederen Alkoxy-substituenten haben vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, die in geraden oder verzweigten Ketten angeordnet sein können. Beispiele der bevorzugten Substituenten sind Fluor, Brom, Chlor, Jod, und Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amino-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Butoxy- und Trifluormethylreste.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" schließt gerad- und verzweigtkettige Reste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ein, wie z.B. Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Iso-butyl-, tert.Butyl-, Amyl-, Isoamyl-, n-Hexyl-, N-Heptyl- und n-Octylreste.

In dem Ausdruck "Phenyl-niederes-Alkyl" sind solche Gruppen wie Benzyl, Phenäthyl oder dergleichen eingeschlossen.

Herstellungsverfahren

Die Herstellung der Benzamidverbindungen der allgemeinen Formel I kann dadurch herbeigeführt werden, daß man das geeignete substituierte 3-Aminopyrrolidin (III) mit einem substituierten Benzoylchlorid (IV) mischt und umsetzt. Die Reaktionsfolge wird durch folgendes veranschaulicht:

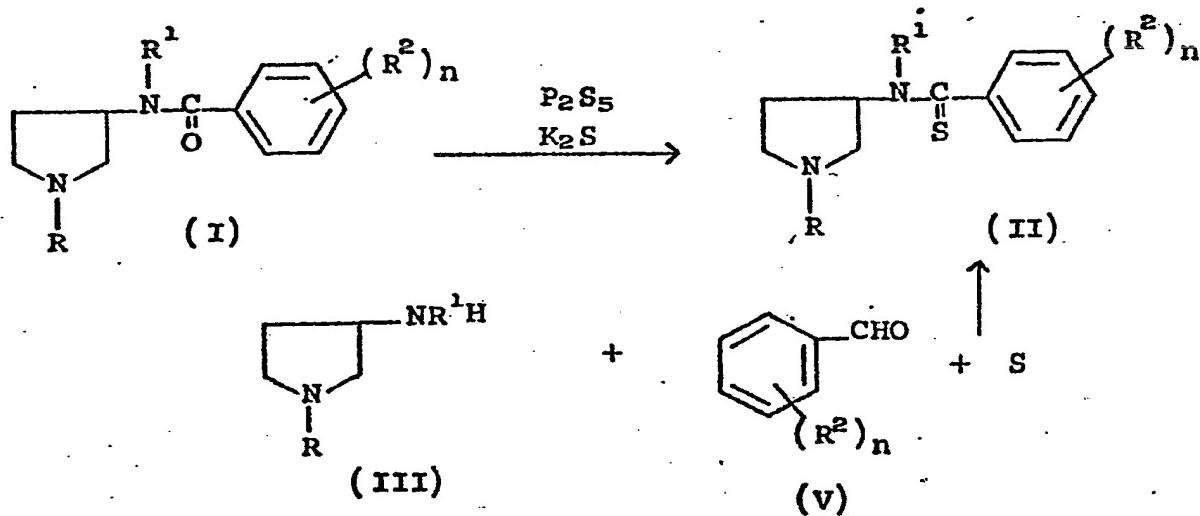


wobei  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung besitzen und  $\text{R}^2$  ebenfalls die oben angegebene Bedeutung besitzt mit der Ausnahme, daß es kein primäres Amin oder Acetamid sein kann.

Verbindungen der Formel I, in denen  $\text{R}^2$  primäres Amin oder Acetamid ist, werden durch katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel I, in der  $\text{R}^2$  Nitro ist, und Acylierung der sich ergebenden Aminoverbindung hergestellt.

Die 3-Aminopyrrolidin-Ausgangsmaterialien (III) können nach der Arbeitsweise gemäß der US-Patentschrift 3 337 580 erhalten werden. Die substituierten Benzoylchloride (IV) sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können nach bekannten Verfahren erhalten werden.

Die Herstellung der Thiobenzamid-Verbindungen der Formel II kann dadurch herbeigeführt werden, daß man eine Benzamido-Verbindung der Formel I mit einer Mischung von Phosphorpentasulfid ( $P_2S_5$ ) und Kaliumsulfid ( $K_2S$ ) umsetzt oder ein geeignet substituiertes 3-Aminopyrrolidin (III) mit einem geeignet substituierten Benzaldehyd (V) und Schwefel umsetzt. Die Reaktionsfolgen werden nachstehend veranschaulicht:



Die Verbindungen der Formel I, die aktive Bestandteile in den pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung sind, können gemäß den in den Beispielen 1 bis 7

und 9 gezeigten Arbeitsweisen hergestellt werden. Bei den Beispielen 10 bis 49 werden die in den Beispielen 1 bis 7 und 9 angegebenen Arbeitsweisen angewendet. Die Beispiele 8 (A) und 8 (B) betreffen N-(1-alkyl-3-pyrrolidinyl)benzamide und sind nicht in den Rahmen der Erfahrung eingeschlossen. Sie sind representativ für Verbindungen des Standes der Technik und dienen der vergleichenden pharmakologischen Bewertung mit Bezug auf die Verbindungen gemäß der Erfahrung.

In den Strukturformeln der Formeln I und II sind Asymmetriezentren bei den Verbindungen gemäß der Erfahrung vorhanden. Die Verbindungen können in ihre optisch aktiven Formen aufgelöst werden, indem man die Verbindungen mit optisch aktiven organischen Säuren vereinigt und die optisch aktiven Formen durch fraktionierte Kristallisation abtrennt. Die optisch aktiven Formen sind in den Rahmen der Erfahrung eingeschlossen.

B e i s p i e l 1

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-3-brombenzamid

Zu 16,2 g (0,1 Mol) 3-Amino-1-cyclohexylpyrrolidin in 100 ml Chloroform wurden unter Röhren 15,1 g (0,07 Mol) 3-Brombenzoylchlorid zugesetzt. Nach Röhren während einer Stunde wurde die Lösung mit verdünntem Natriumhydroxyd extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde zweimal aus Äthylacetat-Isopropyläther umkristallisiert. Das unreine kristalline Material wurde dann zwischen Äthylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die Säureschicht wurde mit Natriumhydroxyd basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, konzentriert, und der Rückstand aus einem Äthylacetat-Isopropyläther-Lösungsmittel umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 9,1 g (36,6%), F 128 bis 130°C.

Analyse:

für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ber.: C 58,13; H 6,60; N 7,97  
gef.: C 58,06; H 6,61; N 7,93

B e i s p i e l 2

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-2-fluorbenzamidhydrochlorid

Zu 19,5 g (0,117 Mol) 3-Amino-1-cyclohexylpyrrolidin in 100 ml Chloroform wurden tropfenweise 11,6 g (0,074 Mol) o-Fluorbenzoylchlorid in 100 ml Chloroform zugegeben. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand zwischen Äthylacetat mit einem Gehalt von 10%igem Isopropyläther, und verdünnter Salzsäure verteilt. Die Säureschicht wurde mit verdünntem Natriumhydroxyd basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über

Natriumsulfat getrocknet, konzentriert und der Rückstand zweimal aus Ligroin kristallisiert. Die Ausbeute betrug 13 g (82%), F bei 204 bis 206°C.

Analyse:

für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClFO ber.: C 62,47; H 7,40%; N 8,57  
gef.: C 62,28; H 7,46; N 8,50

Wenn bei der Arbeitsweise gemäß Beispiel 2 3-Amino-1-cyclohexylpyrrolidin durch äquimolare Mengen von 1-Cyclohexyl-3-(3-trifluormethylanilino)pyrrolidin; 1-Cyclohexyl-3-(4-chloranilino)pyrrolidin, und 1-p-Chlorphenyl-3-(2-methoxyanilino)pyrrolidin ersetzt wurde, wurden

2-Fluor-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-(3-trifluormethyl-phenyl)benzamidhydrochlorid;  
2-Fluor-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-(4-chlorphenyl)-benzamidhydrochlorid, und  
2-Fluor-N-(1-p-chlorphenyl-3-pyrrolidinyl)-N-(2-methoxy-phenyl)benzamidhydrochlorid erhalten.

B e i s p i e l   3

N-(1-Phenyl-3-pyrrolidinyl)-4-nitrobenzamid

Eine Lösung von 6,9 g (0,037 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid in 30 ml Chloroform wurde tropfenweise bei Raumtemperatur einer gerührten Mischung von 6 g (0,037 Mol) 1-Phenyl-3-amino-pyrrolidin in 30 ml Chloroform und 10 g Kaliumcarbonat in 30 ml Wasser zugegeben. Nach dem Zusatz wurde die Mischung weitere 30 Minuten gerührt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Feststoff verdampft. Die Umkristallisation des rohen Produkts aus der Äthanol-Wasser-Lösung ergab 10,6 g (92%) eines orangefarbenen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt bei 153 bis 155°C.

Analyse:

für  $C_{17}H_{17}N_3O_3$ : ber.: C 65,58; H 5,50; N 13,50  
gef.: C 65,40; H 5,42; N 13,41.

B e i s p i e l 4

4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-  
cyclohexansulfamat

4-Nitro-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid wurde aus 15 g (0,085 Mol) 1-Cyclohexyl-3-methylaminopyrrolidin und 15 g (0,08 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid hergestellt. Das 4-Nitro-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid wurde in 8,4 g (24%) Fumaratsalz durch Ausfällung mit Fumarsäure aus Isopropanol-Isopropyläther umgewandelt. Das Fumaratsalz wurde in 95%igem Äthanol gelöst und bei drei Atmosphären Wasserstoff über Raney-Nickel während 2 Stunden hydriert. Die Mischung wurde filtriert, das Filtrat konzentriert und der Rückstand zwischen verdünntem Natriumhydroxyd und Chloroform verteilt. Die Chloroformschicht wurde getrocknet und konzentriert, und der Rückstand wurde mit Hexaminsäure in Isopropanol-Isopropyläther behandelt. Die Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel betrug 5,2 g (13,5% insgesamt) des Salzes mit einem Schmelzpunkt von 196 bis 199°C.

Analyse:

für  $C_{24}H_{40}N_4O_4S$ : ber.: C 59,97; H 8,39; N 11,66  
gef.: C 59,84; H 8,39; N 11,55

B e i s p i e l 5

N-(1-Benzyl-3-pyrrolidinyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid

Eine Mischung von 1,8 g (0,01 Mol) 3-Amino-1-benzylpyrrolidin, 2,4 g (0,01 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylazid

309842/1186

und 25 ml trockenem Benzol wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei etwa 60°C geführt. Die Mischung wurde abgekühlt und es wurden 50 ml Isopropyläther der Mischung zugegeben. Das rohe kristalline Produkt wurde durch Filtrieren abgeschieden und aus einer Äthylacetat-Isopropyläther-Mischung umkristallisiert, wobei 2,2 g (60% Ausbeute) erhalten wurden. Der Schmelzpunkt des Produkts nach der zweiten Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel betrug 128 bis 129°C.

Analyse:

für C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: ber.: C 68,09; H 7,08; N 7,56  
gef.: C 68,00; H 7,26; N 7,62

B e i s p i e l 6

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-p-dimethylamino-N-methylbenzamid-fumarat

Zu 16,5 g (0,1 Mol) 4-Dimethylaminobenzoesäure in 100 ml Kohlenstofftetrachlorid wurden unter Röhren tropfenweise 37,4 g (0,11 Mol) Trioctylphosphoranzid zugesetzt. Nach Röhren während weiterer 15 Minuten wurden der Lösung unter Röhren 18,5 g (0,1 Mol) 1-Cyclohexyl-3-methylaminopyrrolidin zugegeben. Das kristalline Produkt, das nach einer weiteren Stunde Röhren ausfiel, wurde durch Filtrieren abgetrennt und aus Methylisobutylketon mit einer geringen Menge Methanol umkristallisiert. Das unreine Material wurde zwischen Chloroform und verdünntem Natriumhydroxyd abgeteilt, die Chloroformlösung konzentriert und der Rückstand zu dem Fumaratsalz in einer Mischung von Isopropanoläther und Isopropanol umgewandelt. Nach der Umkristallisation aus Isopropanol-Methanol wurden 6,1 g (14%) des Produkts erhalten, das einen Schmelzpunkt bei 185 bis 186°C hatte.

Analyse:

für  $C_{24}H_{35}N_3O_5$ : ber.: C 64,70; H 7,92; N 9,43  
gef.: C 64,29; H 8,00; N 9,43

B e i s p i e l 7

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-4-acetamidbenzamid

Zu einer Suspension von 8,6 g (0,3 Mol) p-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)benzamid in 50 ml Chloroform wurden tropfenweise unter Röhren 3,37 g (0,03 Mol) Essigsäureanhydrid gegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten gerührt und die Lösung mit verdünntem Natriumhydroxyd extrahiert. Die Chloroformschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde in heißem Äthylacetat gelöst und eine gleichwertige Menge Isopropyläther zugegeben, um das Produkt auszufällen. Nach Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel wurden 5,1 g (50%) des Produkts mit einem Schmelzpunkt bei 184 bis 186°C erhalten.

Analyse:

für  $C_{19}H_{27}N_3O_2$ : ber.: C 69,27; H 8,26; N 12,76  
gef.: C 69,22; H 8,28; N 12,70

B e i s p i e l 8 (A)

N-(1-Methyl-3-pyrrolidinyl)benzamid-Fumarat

Zu 10 g (0,1 Mol) 3-Amino-1-methylpyrrolidin in 100 ml Chloroform wurden 13,6 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid unter Röhren tropfenweise schnell zugegeben. Die Lösung wurde eine weitere halbe Stunde gerührt, mit verdünntem Natriumhydroxyd extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Fumaratsalz wurde aus Isopropylalkohol kristallisiert und aus Isopropylalkohol-Methanol umkristallisiert. Das Produkt hatte eine Ausbeute von 14,8 g (46%) mit einem Schmelzpunkt von 164 bis 166°C.

Analyse:

für  $C_{16}H_{20}N_2O_5$ : ber.: C 59,99; H 6,29; N 8,75  
gef.: C 59,67; H 6,32; N 8,52.

B e i s p i e l 8 (B)

4-Amino-5-chloro-2-methoxy-N-(1-methyl-3-pyrrolidinyl)-benzamid

Eine Suspension von 5,3 g (0,022 Mol) 4-Acetamid-5-chloro-2-methoxybenzoësäure in 30 ml Thionylchlorid wurde 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann konzentriert. Dem Konzentrat wurden 100 ml Chloroform zugegeben und die Lösung wurde erneut konzentriert. Der Rückstand wurde nochmals in Chloroform gelöst und tropfenweise rasch der Chloroformlösung mit 2,4 g (0,024 Mol) 3-Amino-1-methylpyrrolidin zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde gerührt und konzentriert. Der Rückstand wurde in 100 ml 4n-Salzsäure gelöst und die Lösung 10 Minuten am Rückfluß erhitzt, in einem Eisbad gekühlt und mit Natriumhydroxyd basisch gemacht. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert und der Extrakt getrocknet und konzentriert. Der kristalline Rückstand wurde aus Isopropyläther-Isopropylalkohol umkristallisiert und anschließend nochmals aus Äthylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute des Produkts betrug 1,4 g (22%). Der Schmelzpunkt lag bei 185 bis 187°C.

Analyse:

für  $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ : C 55,03; H 6,39; N 14,81 (ber.)  
C 54,94; H 6,39; N 14,72 (gef.)

B e i s p i e l 9

4-Methylamino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-Dihydrochlorid

Eine Lösung von 50 ml Thionylchlorid und 16 g (0,065

Mol) p-(N-Methyltrifluoracetamido)benzoësäure wurde 2,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand in 50 ml Chloroform gelöst. Nach Entfernung des Chloroforms unter verringertem Druck wurde der Rückstand erneut in 50 ml Chloroform gelöst, und zu der Lösung wurden 13 g (0,071 Mol) 1-Cyclohexyl-3-methylamino-pyrrolidin zugesetzt. Die Lösung wurde 15 Minuten gerührt und mit verdünntem Natriumhydroxyd gewaschen. Nach Verdampfung des Chloroforms wurde der Rückstand in 400 ml 3n-Salzsäure durch Erhitzen auf einem Dampfbad während 30 Minuten gelöst. Die saure Lösung wurde mit wäßrigem Natriumhydroxyd basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde konzentriert und der Rückstand auf einer Magnesiumsilicatsäule chromatographiert, wobei mit Benzol und Aceton in 1 l-Anteilen von Benzol/Aceton in den folgenden Prozentsätzen 100/0; 99/1, 98/2, 96/4, 92/8, 84/16, 68/32; 34/66, 0/100 und nachfolgenden mehreren Litern von Aceton eluiert wurde. Das Eluat wurde in 500 ml Fraktionen gesammelt, wobei die Fraktionen 18-24 vereinigt und unter verringertem Druck konzentriert wurden. Die kernmagnetische Resonanz- und Massenspektrumanalysen zeigten, daß der Rückstand aus der obenbezeichneten Verbindung bestand. Ein geringer Anteil wurde in einem molekularen Kolben destilliert.

Analyse:

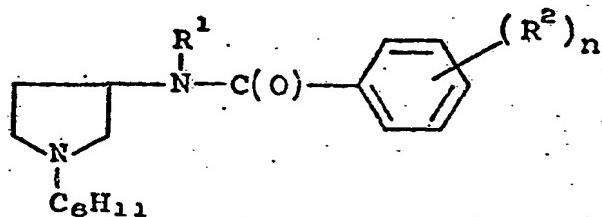
für  $C_{19}H_{29}N_3O$ : ber.: C 72,34; H 9,27; N 13,32  
gef.: C 72,07; H 9,22; N 12,93

Der Rest der freien Base wurde in das Dihydrochloridsalz mit ätherischem Chlorwasserstoff in Methylisobutylketon-Äthanol umgewandelt. Der Schmelzpunkt des Salzes betrug etwa 205°C.

Die Werte der weiteren Beispiele 10 bis 49 sind in den folgenden Tabellen I bis III wiedergegeben.

T a b e l l e I

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)benzamide



Analyse

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	O <sup>o</sup> C O <sup>o</sup> C	C		H		N	
					ber.: gef.:	ber.: gef.:	ber.: gef.:	ber.: gef.:	ber.: gef.:	ber.: gef.:
10	H	4-F		135-136	70.32 70.31		7.98 7.91		9.65 9.53	
11	H	4-Br		151-153	58.13 57.88		6.60 6.64		7.97 7.97	
12	H	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		159-161	56.35 56.17		6.12 6.13		15.46 15.51	
13	H	3,4-Cl <sub>2</sub>		134-136	59.83 59.71		6.50 6.54		8.21 8.15	
14	H	2-Br		112-113	58.13 58.52		6.60 6.88		7.97 7.85	
15	H	3,4-(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		151-152	69.97 69.70		8.95 8.95		7.77 7.73	
16	H	3-CF <sub>3</sub>		93-95	63.52 63.34		6.81 6.92		8.23 8.17	

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	C ber.: gef.:	Analyse	
					H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
17	H	4-Cl	145-148	66.55 66.30	7.56 7.90	9.13 9.19
18	H	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	142-145	66.27 66.28	8.34 8.48	7.73 7.87
19 (a)	H	2-Cl	183-185	59.48 59.40	7.05 7.05	8.16 8.08
20	H	4-I	155-157	51.27 51.26	5.82 5.87	7.03 6.98
21	H	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	66-68	76.78 76.39	9.82 9.90	8.53 8.18
22 (a)	CH <sub>3</sub>	4-F	180-182	63.43 63.25	7.69 7.75	8.22 8.26
23 (b)	H	4-NH <sub>2</sub>	98-100	66.85 66.51	8.91 8.74	13.76 13.73
24	H	H	129-130	74.96 75.20	8.88 8.83	10.29 10.28
25	H	4-NO <sub>2</sub>	152-153	64.33 64.23	7.30 7.34	13.24 13.27
26 (a)	CH <sub>3</sub>	H	201-203	66.96 66.67	8.43 8.46	8.68 8.62
27	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	115-116	65.24 65.44	7.60 7.64	12.68 12.59
28 (a)	CH <sub>3</sub>	4-Cl	200-203	60.51 60.46	7.33 7.32	7.84 7.85
29	H	4-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	127-129	73.22 72.84	9.36 9.32	8.13 8.04

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	°C °C	Analyse		
					C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
30 (c)	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>		112-115	66.33 66.60	7.74 7.88	6.73 6.55
31	CH <sub>3</sub>	2,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		(265-275; 4mm)	69.33 69.40	8.73 8.81	8.09 7.95
32	H	2,4-Cl <sub>2</sub>		122-124	59.83 59.67	6.50 6.57	8.21 8.18
33	H	4-SCH <sub>3</sub>		120-123	67.88 67.39	8.23 8.20	8.80 8.74
34 (a)	H	2,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		186-188	61.59 61.18	7.19 7.15	6.25 6.19
35	H	4-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		138-141	72.34 71.88	9.27 9.29	13.32 12.90
36	H	4-CH <sub>3</sub>		149-151	75.48 75.56	9.15 9.22	9.78 9.64
37 (a)	H	2-OCH <sub>3</sub> , 4-NH <sub>2</sub> , 5-Cl		Zersetzung 6.47		6.46	8.98
				55.89		6.44	8.89
38 (a)	CH <sub>3</sub>	2,4-NO <sub>2</sub>		245-7 Zersetzung	52.36 52.39	6.10 6.13	13.57 13.50
39 (a)	CH <sub>3</sub>	3-Br		183-186	53.81 53.83	6.52 6.57	6.97 6.83

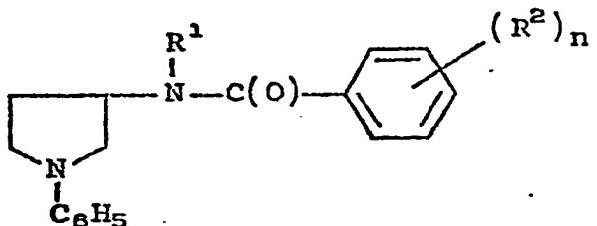
T a b e l l e I (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	°C °C	Analyse		
					C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
40 (a)	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>		200-202	58.38 58.44	6.71 6.78	7.17 7.04
41 (a)	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>		187-190	67.74 67.57	8.68 8.67	8.32 8.22

- (a) HCl-Salz
- (b) Hydrat
- (c) Maleatsalz
- (d) Fumaratsalz

T a b e l l e II

N-(1-Phenyl-3-pyrrolidinyl)benzamide



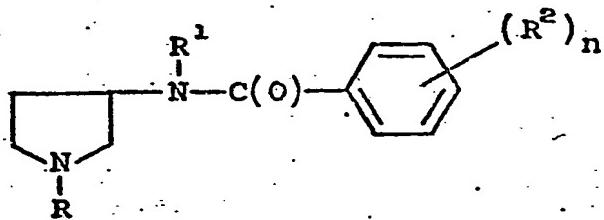
Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	°C °C	Analyse		
					C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
42	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>		149-150	66.44 66.37	5.89 5.93	12.92 12.83
43	H	H		153-155	76.66 76.58	6.81 6.72	10.52 10.48

T a b e l l e II (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	O <sub>C</sub> O <sub>C</sub>	Analyse			
					C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:	
44	CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	168-170		73.19 72.77	7.17 7.10	14.23 14.22	
45	H	4-NH <sub>2</sub>	213-216		72.57 72.74	6.81 6.76	14.94 15.09	
46	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-NH <sub>2</sub>	-		74.74 74.76	8.07 7.91	12.45 12.49	

T a b e l l e III

N-(1-Phenyl-niederes-alkyl-3-pyrrolidinyl)benzamide



309842/1186

T a b e l l e III (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F. (Kp)	Analyse			
				C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:	
47 (a)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	152-154	65.52	5.50	5.66	
				65.27	5.55	5.60	
48 (c)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	192-193	73.36	6.41	7.13	
				73.11	6.47	7.02	
49 (c)	H	H	208-211	68.24	6.68	8.84	
				68.18	6.70	8.56	

- (a) Oxalatsalz
- (b) R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- (c) R = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- (d) Hydrochloridsalz

B e i s p i e l 50

N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methyl-4-nitrothiobenzamid

25 g (0,56 Mol) N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-p-nitro-N-methylbenzamidfumarat wurden zwischen verdünntem Natriumhydroxyd und 400 ml Benzol geteilt. Die Benzollösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein Volumen von 250 ml destilliert. Es wurde eine fein zermahlene Mischung von 10 g (0,045 Mol) Phosphorpentasulfid und 10 g Kaliumsulfid zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann wurden weitere 10 g Phosphorpentasulfid zugegeben und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Benzol wurde von dem harten Feststoff dekantiert. Der Feststoff wurde zwischen dem verdünnten Natriumhydroxyd und Chloroform verteilt. Das Chloroform wurde getrocknet, konzentriert und der Rückstand zweimal aus Isopropyläther-Äthylacetat kristallisiert. Ausbeute: 3,77 g (19,5%); F 108 bis 110°C.

Analyse:

für  $C_{18}H_{25}N_3O_2S$ : ber.: C 62,22; H 7,25; N 12,09  
gef.: C 62,15; H 7,25; N 12,07

Arbeitsweise B

Eine Mischung von 18,2 g (0,10 Mol) 1-Cyclohexyl-3-methylaminopyrrolidin, 16,5 g (0,11 Mol) p-Nitrobenzaldehyd und 4,0 g (0,125 Grammatom) Schwefel wurden bei 80°C 1 Stunde erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Äthylacetat behandelt, Holzkohle wurde zugegeben und die Mischung filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und das Rückstandsmaterial zweimal aus Isopropylalkohol-Äthylacetat umkristallisiert. Die Ausbeute des Produkts betrug 3,8 g (10%); der Schmelzpunkt lag bei 98 bis 102°C. Der Schmelzpunkt wurde bei einer weiteren Umkristallisation auf 108 bis 110°C erhöht.

B e i s p i e l 51

4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylthiobenzamid-  
Maleat

Eine Suspension von 5,7 g (0,016 Mol) N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methyl-4-nitrothiobenzamid in 600 ml Äthanol wurde 5 Stunden mit Rh/Al und Wasser in einer Parr-Bombe geschüttelt. Es wurde keine Wasserstoffaufnahme beobachtet. Die Mischung wurde filtriert und mit Rh/Al behandelt und wieder in Wasser bei 3,16 at (45 psi) bei Raumtemperatur 18 Stunden geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert und der Rückstand auf einer 4,5 x 60 cm Siliciumdioxydgelsäule (lichte Maschenweite 0,074-0,147 mm; CC7 100-200 mesh) chromatographiert und eluiert.

<u>Volumen</u>	<u>% CHCl<sub>3</sub></u>	<u>% CH<sub>3</sub>OH</u>
1 Liter	100	0
0,5 Liter	99	1
0,5 Liter	98	2
3 Liter	96	4

Nachdem 3 Liter des Eluats gesammelt und verworfen worden waren, enthielt der 4. Liter das gewünschte Produkt. Das Maleatsalz wurde hergestellt und aus Isopropylalkohol kristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,9 g (13%) mit einem Schmelzpunkt bei 138 bis 141°C.

Analyse:

für C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: ber.: C 60,95; H 7,21; N 9,69  
gef.: C 60,11; H 7,27; N 9,33

B e i s p i e l 52

4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylthiobenzamid

Die Verbindung wurde wie in Beispiel 51 beschrieben hergestellt, es wurde jedoch anstelle der Bildung des Salzes die Base auf einem molekularen Kolben bei 200°C und 0,01 mm destilliert.

Analyse:

für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S: ber.: C 68,10; H 8,57; N 13,24  
gef.: C 68,33; H 8,63; N 13,43

B e i s p i e l 53

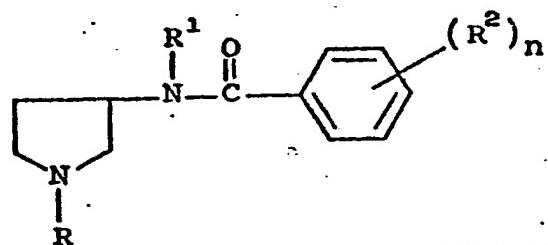
N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid

Zu 3,7 g (0,022 Mol) 3-Amino-1-cyclohexylpyrrolidin in 100 ml Pyridin wurden tropfenweise unter Kühlung 1,1 g (0,008 Mol) Phosphortrichlorid bei 20°C zugegeben. Nach Rühren während 1 Stunde wurden 3 g (0,013 Mol) 2-Methoxy-5-sulfamoylbenzoësäure zugesetzt und 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde konzentriert und der Rückstand zwischen verdünnter Salzsäure und Isopropyläther verteilt. Die Säure wurde mit Ammoniumhydroxyd basisch gemacht und mit getrocknetem Chloroform (Natriumsulfat) extrahiert und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat kristallisiert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 1 g (33%), F 184 bis 187°C.

Analyse:

für C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: ber.: C 56,67; H 7,13; N 11,02  
gef.: C 56,39; H 7,09; N 11,00

Die Beispiele 54 bis 67 wurden gemäß den obenbeschriebenen Arbeitsweisen hergestellt. In allen Fällen ist R Cyclohexyl, wenn nichts anderes angegeben ist.



Beispiel No.	R¹	R²	F °C.	Analyse		
				C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
54 (a)	CH <sub>3</sub>	3,5-NO <sub>2</sub>	228-31	52.36 52.08	6.10 6.16	13.57 13.39
55 (a)	CH <sub>3</sub>	3,4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		64.30 64.24	8.58 8.54	6.82 6.72
56 (a)	CH <sub>3</sub>	4-SCH <sub>3</sub>	196-8	61.85 61.69	7.92 7.89	7.59 7.48
57	H	3-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	119-20	76.16 75.87	7.99 8.09	7.40 7.28
58	H	3-OH	210-11	70.80 70.50	8.39 8.24	9.71 9.53
59	CH <sub>3</sub>	3-OH	130-2	71.49 71.23	8.67 8.67	9.26 9.26
60 (a)	H	4-CN	198-200	64.76 64.78	7.25 7.35	12.59 12.56
61 (a)	CH <sub>3</sub>	4-CN	194-5	65.60 65.20	7.53 7.55	12.08 12.03

2316644

Beispiel No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	F <sup>O</sup> C.	Analyse		
				C ber.: gef.:	H ber.: gef.:	N ber.: gef.:
62 (a)	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	170-3	64.67 64.55	8.28 8.12	7.94 7.85
63 (b)	CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub> 4-NH <sub>2</sub> 5-Cl	195-8	39.34 39.52	5.91 5.71	7.24 6.82
64 (c,e)	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	157-60			
65 (e,d)	CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	179-80	59.20 58.93	8.21 8.20	12.01 12.06
66 (a,f)	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>				
67 (f)	CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	123-5	74.76 74.77	10.20 10.28	10.90 10.81

- (a) Hydrochloridsalz
- (b) Disulfatmonohydrat
- (c) Fumaratsalz
- (d) Cyclohexansulfamatsalz
- (e) R = Cyclopentyl
- (f) R = Cyclododecyl

309842 / 1186

B e i s p i e l 68

(-) 4-Amino-N-(1cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-Malat

Eine Äthanollösung von 20 g (0,067 Mol) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid (frei Base gemäß Beispiel 4) wurde mit 4,94 g (0,037 Mol) 1-Apfelsäure behandelt und die Lösung wurde über Nacht im Kühlschrank abgekühlt. Das sich abscheidende kristalline Material mit einem Schmelzpunkt bei 147 bis 157°C wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert, um 5,0 g eines Kristalls zu ergeben, das bei 161 bis 163°C schmolz.  $\langle\alpha\rangle_D^{20} = -22,65$ .

Analyse:

für  $C_{22}H_{33}N_3O_6$ : ber.: C 60,67; H 7,64; N 9,65  
gef.: C 60,25; H 7,61; N 9,64

B e i s p i e l 69

(+) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-Malat

Die Mutterlauge und in Beispiel 68 beschriebene Filtrate wurden vereinigt, 2,0 g d-Apfelsäure zugegeben und die Lösung über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Die Mischung aus Flüssigkeit und Feststoff wurde filtriert, der Feststoff verworfen und das Filtrat konzentriert. Der konzentrierte Rückstand wurde zwischen Chloroform und verdünntem Natriumhydroxyd verteilt, die abgetrennte Chloroformschicht konzentriert und der Rückstand mit 2,0 g d-Apfelsäure in Äthanol behandelt. Die abgeschiedenen Kristalle hatten nach Umkristallisation aus Äthanol ein Gewicht von 2,2 g und einen Schmelzpunkt bei 161 bis 163°C.  $\langle\alpha\rangle_D^{20} = +24,81$ .

Analyse:

für  $C_{22}H_{33}N_3O_6$ : ber.: C 60,67; H 7,64; N 9,65  
gef.: C 60,41; H 7,66; N 9,64

B e i s p i e l 70

(-) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-Fumarat

Eine wäßrige Lösung aus 3,9 g (0,0094 Mol) (-) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidmalat (Beispiel 68) wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde in Äthanol gelöst, 1,2 g (0,01 Mol) Fumarsäure wurden zugegeben und die Lösung im Kühlschrank abgekühlt. Das sich abscheidende Fumaratsalz wog 3,3 g und hatte einen Schmelzpunkt bei 205 bis 207°C.  $[\alpha]_D^{20} = -13,89$ .

Analyse:

für  $C_{22}H_{31}N_3O_5$ : ber.: C 63,29; H 7,48; N 10,06  
gef.: C 63,12; H 7,47; N 10,11

B e i s p i e l 71

(+) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-Fumarat

Eine wäßrige Lösung von 2,2 g (0,005 Mol) (+) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidmaleat wurde unter Verwendung von Natriumhydroxyd basisch gemacht und die basische Lösung mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete Chloroformlösung wurde konzentriert und der Rückstand mit einer Lösung von 0,6 g (0,005 Mol) Fumarsäure in Äthanol-Methanol behandelt. Das sich abscheidende Fumaratsalz hatte ein Gewicht von 1,6 g und einen Schmelzpunkt bei 204 bis 206°C.  $[\alpha]_D^{20} = +12,72$ .

309842/1186

Analyse:

für C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: ber.: C 63,29; H 7,48; N 10,06  
gef.: C 63,71; H 7,39; N 9,85.

Pharmakologie

Die antiemetischen Eigenschaften der Verbindungen der Formeln I und II wurden unter Verwendung einer Modifikation der Methode von Chen und Ensor, J. Pharmac.

Exp. Ther. 98: 245-250 (1950) und von Leonard u.a.

J. Pharmac. Exp. Ther. 154, 339-345 (1966) festgestellt. Die Arzneimittelaktivität wurde durch die Fähigkeit, die Häufigkeit von Apomorphin-induzierter Emesis in Hunden herabzusetzen, bestimmt. Die Hunde wurden auf im wesentlichen konstantes emetisches Ansprechen auf die subkutane Verabreichung von 0,1 mg/kg Apomorphinhydrochlorid vorgesichtet, und diejenigen, welche 5 oder mehrmal in einer Zeit von 40 Minuten nach der Verabreichung von Apomorphin erbrachen, wurden für die Arzneimittelprüfung ausgewählt.

Es wurden Gruppen von 3 Hunden bei den Vorversuchen und für die Bestimmungen der Zeit der Spitzenarzneimittelwirkung angewendet. Kurven für das Ansprechen der Dosen wurden gewöhnlich dadurch erhalten, daß vier mit Arzneimittel behandelte Gruppen benutzt wurden, wobei jede Gruppe wenigstens drei Hunde enthielt. Die Hunde wurden annähernd 17 Stunden vor einem Test gefüttert. Die Arzneimittel wurden verabreicht, und in geeigneten Zwischenräumen empfingen die Hunde 0,1 mg/kg Apomorphinhydrochlorid subkutan. Die Häufigkeit von Emesis wurde während der nächsten 40 Minuten bestimmt und die Emesis wurde als das tatsächliche Entleeren des Mageninhalts gezählt.

Bei oralen Studien wurden die Arzneimittel in Gelatinekapseln verabreicht (die Kontrollen erhielten eine leere Kapsel). Bei den subkutanen Untersuchungen wurden die Arzneimittel in destilliertem Wasser und/oder Polyäthylenglykol-300 verabreicht.

Die Hunde wurden in Zwischenräumen von nicht weniger als einer Woche wieder benutzt. Die ED<sub>50</sub> ist die Dosierung, welche die Häufigkeit von Emesis von mit Arzneimittel behandelten Hunden auf einen Wert von 50% unter denjenigen der Kontrollen herabsetzt. Die mittlere Häufigkeit von Emesis für jede Arzneimittel-behandelte Gruppe wurde mit einem mittleren Kontrollwert verglichen, der durch Zusammenfassen der früheren Kontroll-Emesis-Häufigkeit für alle Hunde, die am Versuchstag benutzt würden, abgeleitet war. Die Differenz wird als prozentuale Abnahme relativ zu den Kontrollen ausgedrückt. Die prozentuale Abnahme der mittleren Häufigkeit von Emesis für jede arzneimittelbehandelte Gruppe (Ordinate) wurde gegenüber dem Logarithmus der Dosierung (Abzisse) auf halblogarithmischem graphischen Papier aufgetragen. Die ED<sub>50</sub> wurde nach der Methode von Goldstein (Biostatistics, An Introductory Test, Seiten 156-161, The MacMillan Co., New York, 1964) berechnet.

Die Wirksamkeit der Zusammensetzungen gemäß der Erfindung bei der Behandlung von Emesis wird in den folgenden Beispielen mit dem Zusatz "P", der auf die pharmakologische Natur der Beispiele hinweist und diese von den vorstehenden chemischen Beispielen zur Herstellung der Zusammensetzungen unterscheidet, veranschaulicht.

Beispiel 1P

Drei Hunde, die wie oben beschrieben, ausgewählt waren, wurden subkutan mit 5,0 mg/kg (3,12 mg/kg ausgedrückt als freie Base) der Versuchssubstanz 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methyl-benzamid-cyclohexansulfamat von der Verbindung gemäß Beispiel 4 gespritzt. Eine Stunde später

ter wurde Apomorphinhydrochlorid in Dosen von 0,1 mg/kg subkutan verabreicht. Eine vollständige Blockierung der Emesis (-100%) wurde über die 40 Minuten Zeitdauer nach der Verabreichung von Apomorphinhydrochlorid beobachtet. Niedrigere Dosen des Versuchsarzneimittels wurden verabreicht und auf die gleiche Weise bei anderen Gruppen von Hunden geprüft, um die Kurve für das Ansprechen auf die Dosierungen aufzustellen, von der die  $ED_{50}$  von 0,43 mg/kg (0,27 mg/kg ausgedrückt als freie Base) für subkutane Verabreichung des Versuchsarzneimittels festgestellt wurde.

Beispiel 2P

Unter Verwendung der Technik, die für die vorstehende allgemeine Arbeitsweise und Pharmakologie in Beispiel 1 für subkutane Bestimmung der Versuchsarzneimittel gegenüber durch Apomorphin induzierte Emesis beschrieben ist, wurden die folgenden Ergebnisse für weitere Verbindungen erhalten, wie sie in der Tabelle IV wiedergegeben sind.

Tabelle IV

Antiemetische Wirkung von subkutaner Verabreichung  
(Dosen ausgedrückt als freie Base)

<u>Beispiel</u>	<u><math>ED_{50}</math>, mg/kg</u>
1	0,40
2	1,60
3(a)	--

(Fortsetzung der Tabelle IV)

<u>Beispiel</u>	<u>ED<sub>50</sub>, mg/kg</u>
6	1,10
7	2,40
9	0,50
10	0,15
11	0,70
12	0,15
13	0,28
15	0,66
16	0,18
17	0,28
18	0,40
20	1,25
23	1,67
24	0,28
25	2,03
32	2,40
33	0,88
34	0,026
35	0,89
36	0,31
37	0,003

(a) Eine 50%ige Reduktion der Emesis wurde bei einer Dosierung von 5 mg/kg erhalten.

Beispiel 3P

Kapseln, welche die Versuchssubstanz 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid-cyclohexan-

sulfamat von der Verbindung gemäß Beispiel 4 enthielten, wurden oral Hunden mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg verabreicht. Nach 2 Stunden wurden die Hunde subkutan mit 0,1 mg/kg Apomorphinhydrochlorid, das in Wasser gelöst war, injiziert. Es fand eine fast vollständige Blockierung (-95%) der Apomorphin-induzierten Emesis statt. Niedrigere Dosen der Testsubstanz wurden verabreicht und auf die gleiche Weise bei anderen Gruppen von Hunden geprüft, um die Kurve für das Ansprechen auf die Dose aufzustellen, aus der die orale ED<sub>50</sub> von 0,22 mg/kg festgestellt wurde.

Beispiel 4P

Unter Verwendung der Technik gemäß dem vorstehenden allgemeinen Verfahren und der Pharmakologie des Beispiels 3 für die orale Bestimmung von Testarzneimitteln gegen durch Apomorphin induzierte Emesis wurden die in der Tabelle V zusammengefaßten zusätzlichen Ergebnisse erhalten.

Tabelle V

Antiemetische Wirkung von oraler Verabreichung  
(Dosen ausgedrückt als freie Base)

<u>Beispiel</u>	<u>ED<sub>50</sub>, mg/kg</u>
10	1,5
23	2,5
24(a)	--

(a) Eine 50%ige Reduktion der Emesis wurde bei einer Dosierung von 5 mg/kg erhalten.

Beispiel 5P

Die potentierende Wirkung hinsichtlich Antiemesis, die beobachtet wurde, wenn das Pyrrolidinyl-Stickstoffatom durch den Cyclohexylrest im Vergleich zu einem Alkylrest substituiert war, ist in Tabelle VI gezeigt.

Tabelle VI

Vergleich von antiemetischer Wirkung von Cyclohexyl gegenüber niederer Alkyl-Substitution am Pyrrolidin-Stickstoff

<u>Beispiel</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>Anti-Apomorphin Wirkung (als freie Base) ED<sub>50</sub>, mg/kg (a)</u>
37	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	2-OCH <sub>3</sub> , 4-NH <sub>2</sub> , 5-Cl	0,003
8B	CH <sub>3</sub>	H	2-OCH <sub>3</sub> , 4-NH <sub>2</sub> , 5-Cl	0,053
24	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	0,28
8A	CH <sub>3</sub>	H	H	3,2

(a) Subkutane Verabreichung bei Hunden.

Beispiel 6P

Die hinsichtlich der Herabsetzung der Katalepsie bei Ratten beobachteten Wirkungen, die festgestellt wurden, wenn der Amidstickstoff mit einem Alkylrest substituiert wurde, sind in der Tabelle VII wiedergegeben.

Tabelle VII

Herabsetzung der Katalepsie durch Amid-  
stickstoff-Substitution

<u>Bei-</u> <u>spiel</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	Anti-Apomorphin Katalepsie Wirkung (als freie Base) freie Base) ED <sub>50</sub> , mg/kg (a)	(als freie Base) ED <sub>50</sub> oder ande- res mg/kg (b)
4	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	4-NH <sub>2</sub>	0,27	keine Katatonie bis 125
23	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	4-NH <sub>2</sub>	1,7	33 % bei 94,2
27	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	10,0	keine Katatonie bis 100 (lethale Dosierung)
25	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	4-NO <sub>2</sub>	1,8	28

(a) Subkutane Verabreichung bei Hunden.  
(b) IP-Verabreichung bei Ratten.

Die Abwesenheit von Katatonie bei Ratten ist ein Anzeichen eines hohen Grades von Selektivität bei antiemetischen Arzneimitteln und zeigt insbesondere die Abwesenheit von unerwünschten Beruhigungseigenschaften (tranquilizer-Eigenschaften).

Arbeitsweise zur Bestimmung der Katalepsie bei  
Ratten

Die Arzneimittel wurden mit positiven und negativen Kontrollen blind getestet. Die verwendete Arbeitsweise ist eine Modifikation der zuvor beschriebenen Methode von Tedeschi u.a. Archs. Int. Pharmacodyn. Ther. 122, 129-143 (1959). Die modifizierte Arbeitsweise ist wie folgt:

Gruppen von 6 Ratten wurden mit Arzneimitteln in Salzlösung dosiert und stündlich über eine Zeitdauer von 6 Stunden getestet. Ein Phenothiazin- oder Nicht-Phenothiazin-Bezugsstandard wird gleichlaufend als positive Kontrolle getestet; negative Kontrollen empfängt nur der Salzträger. Nach Verabreichung wurden die Ratten stündlich mit jedem Fuß auf einen Kautschukstopfen Nr.7 gesetzt. Eine Ratte wird als kataleptisch betrachtet, wenn sie unbeweglich auf dem Stopfen während 5 Sekunden oder länger bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden stündlichen Beobachtungsintervallen bleibt. Die Prozentsätze von Ratten, die bei verschiedenen Dosierungshöhen kataleptisch sind, werden aufgezeichnet und wenn möglich werden diese Werte benutzt, um die  $ED_{50}$  nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon, J. Pharmac. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949) bestimmt.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung umfassen Verbindungen der allgemeinen Formel I in einer Menge, welche eine antiemetische Wirkung liefert. Die Zusammensetzungen enthalten 1,0 mg bis 100 mg aktives Arzneimittel je Einheitsdosis. Vorzugsweise enthalten die Zusammensetzungen etwa 5 mg bis 100 mg Arzneimittel, vorteilhaft etwa 5 mg bis 50 mg je Einheitsdosis.

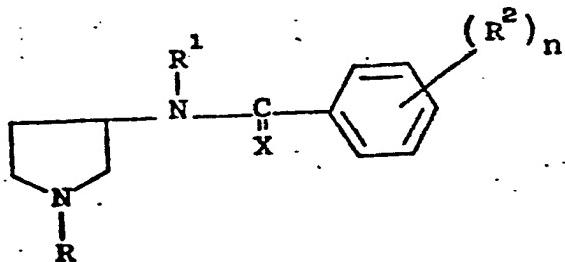
Der in der Zusammensetzung verwendete pharmazeutische Träger kann entweder fest oder flüssig sein. Beispiele von festen Trägern sind Lactose, Magnesiumstearat, terra alba, Sucrose, Talk, Sterinsäure, Gelatine, Agar, Pectin oder Akaziengummi. Beispiele von flüssigen Trägern sind Pflanzenöle und Wasser. In gleicher Weise können der Träger oder das Verdünnungsmittel ein Trennmaterial wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat allein oder mit einem Wachs enthalten.

Es kann eine große Mannigfaltigkeit von pharmazeutischen Formen nach in der Technik bekannten Verfahren zur Anwendung gelangen. Wenn ein fester Träger benutzt wird, kann die Zusammensetzung z.B. tabletiiert oder in Form eines Pulvers, eines Dragees, einer Pastille oder eines Suppositoriums bereitet werden. Gelatinekapseln, welche das Arzneimittel enthalten, können auch hergestellt werden. Wenn ein flüssiger Träger benutzt wird, kann die Zusammensetzung sich in der Form einer weichen Gelatinekapsel, einer flüssigen Suspension oder eines Syrups befinden. Parenterale Dosierungsformen werden dadurch erhalten, daß man ein wasserlösliches Salz des aktiven anti-emetischen Mittels in Wasser- oder in Salzlösung in einer solchen Konzentration löst, das 1 cm<sup>3</sup> der Lösung 1,0 mg bis 25 mg aktives anti-emetisches Mittel enthält. Die Lösung kann dann in Ampullen für Einzel- oder Mehrfachdosierung abgefüllt werden.

Die Erfindung umfaßt die interne Verabreichung von gewissen N-(1-substituierten-3-Pyrrolidinyl)benzamiden und Thiobenzamiden oder eines nicht-toxischen organischen oder anorganischen Säureadditionssalzes davon, vorzugsweise mit einem nicht-toxischen pharmazeutischen Träger wie vorstehend beschrieben ist, in einer ausreichenden Menge zur Bekämpfung von Nausea (Übelkeit) und Erbrechen bei Warmblütern einschließlich Menschen. Das wirksame anti-emetische Mittel wird oral oder parenteral in wiederholten Dosen verabreicht bis ein zufriedenstellendes Ansprechen erhalten ist. Die tägliche Dosierung beträgt etwa 10 mg bis 300 mg von wirksamen Arzneimitteln, vorteilhaft etwa 5 mg bis 50 mg des Arzneimittels. Bei Anwendung des Mittels gemäß der Erfindung können Nausea und Erbrechen rasch und wirksam bekämpft werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit anti-emetischer Aktivität, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R einen Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-niederer-alkylrest,

R¹ Wasserstoff oder einen niederer Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest,

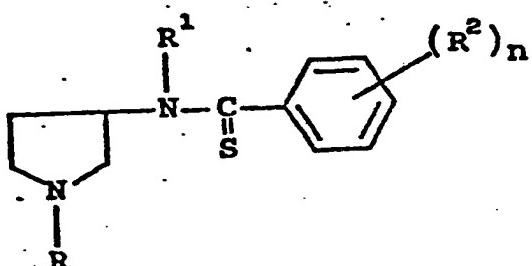
R² Halogen oder einen niederer Alkyl-, niederer Alkoxy-, Amino-, Nitro-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Mercaptomethyl-, Acetamido-, Sulfamoyl-, Cyano-, Hydroxy-, Benzyloxy- oder Trifluormethylrest, und

X Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, und

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze enthält.

2.) Thiobenzamide der allgemeinen Formel



in der

R einen Cycloalkylrest,

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,

R<sup>2</sup> Halogen oder einen Nitro-, Amino-, Sulfamoyl- oder niederen Alkoxyrest bedeuten und

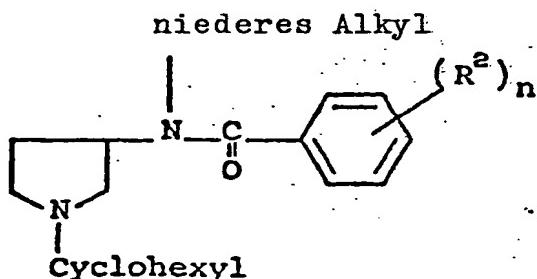
n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist,

und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

3. 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methyl-thiobenzamid.

4. 4-Nitro-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methyl-thiobenzamid.

5. N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-niederes-alkyl-benzamid und deren optische Isomere der allgemeinen Formel



in der

R<sup>2</sup> ein Halogen oder einen niederen Alkyl-, niederen Alkoxy-, Amino-, Nitro-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Mercaptomethyl-, Acetamido-, Sulfamoyl-, Cyano-, Hydroxy-, Banzyloxy- oder Trifluormethylrest bedeuten und

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, und

und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

6. 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamid.

7. (1) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidmalat.

8. (+) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidmalat.

9. (1) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidfumarat.

10. (+) 4-Amino-N-(1-cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-N-methylbenzamidfumarat.

11. N-(1-Cyclohexyl-3-pyrrolidinyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid.